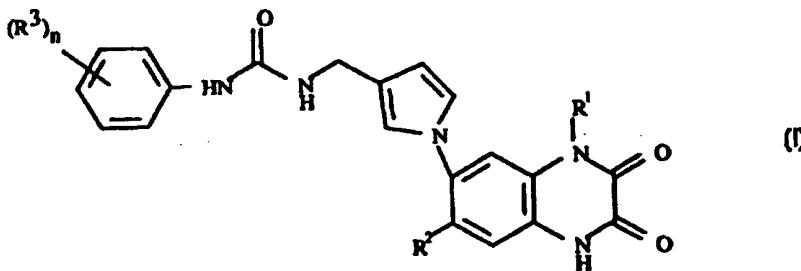


PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 403/04, A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/49701 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Dezember 1997 (31.12.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/02913	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juni 1997 (05.06.97)		
(30) Prioritätsdaten: 196 24 808.6 21. Juni 1996 (21.06.96) DE		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7.25, D-68159 Mannheim (DE). BEHL, Berthold [DE/DE]; Weinheimerstrasse 5, D-67117 Limburgerhof (DE). HOFMANN, Hans-Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburgerhof (DE). SZABO, Laszlo [DE/DE]; Buchenweg 38, D-69221 Dossenheim (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		

(54) Title: PYRROLYL QUINOXALINDIONES, THEIR PRODUCTION AND USE AS AMPA RECEPTOR ANTAGONISTS
 (54) Bezeichnung: PYRROLYLCHINOXALINDIONE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS AMPA-REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract

Pyrrolyl quinoxalindiones of formula (I) and their tautomeric and isomeric forms and their physiologically acceptable salts, in which R¹ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, substituted by hydroxyl or carboxyl, R² is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, a chlorine, fluorine or bromine atom, a trihalogen methyl, cyano, or nitro group or SO₂C₁-C₄ alkyl, R³ is COOH or a radical hydrolysable to form the carboxyl group, and n is 1 or 2.

(57) Zusammenfassung

Pyrrolylchinoxalindione der Formel (I) und ihre tautomeren und isomeren Formen sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei die Variablen folgende Bedeutung haben: R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, substituiert durch Hydroxyl oder Carboxyl, R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, ein Chlor-, Fluor- oder Bromatom, eine Trihalogenmethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe oder SO₂-C₁-C₄-Alkyl, R³ COOH oder ein zur Carboxylgruppe hydrolysierbarer Rest, n 1 oder 2.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

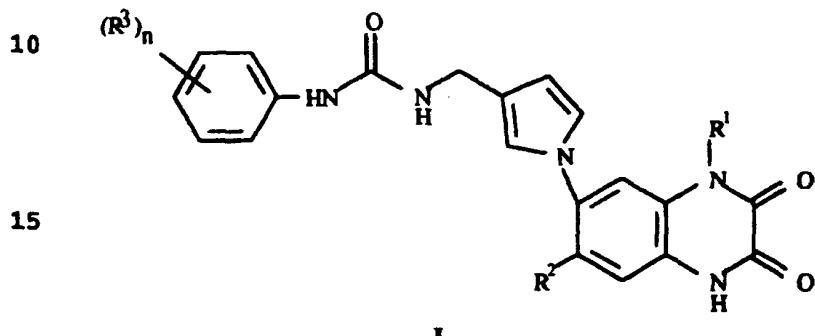
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Oesterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlaende	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PYRROLYLCHINOXALINDIONE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS AMPA-
REZEPTORANTAGONISTEN

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrrolylchinoxalindione der
Formel I



20

und ihre tautomeren und isomeren Formen, sowie ihre physiologisch
verträglichen Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung
haben:

25 R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, substituiert durch Hydroxyl oder
Carboxyl,

R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, ein
30 Chlor-, Fluor- oder Bromatom, eine Trihalogenmethyl-, Cyano-
oder Nitrogruppe oder SO₂-C₁-C₄-Alkyl,

R³ COOH oder ein zur Carboxylgruppe hydrolysierbarer Rest,

n 1 oder 2.

35

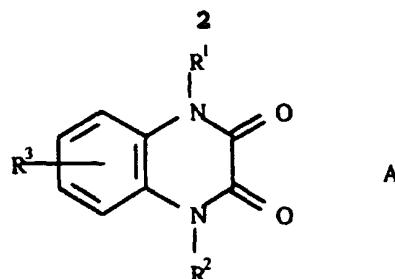
Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

Derivate des Chinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dions der Formel A

40

45

5



10 wurden bereits in mehreren Veröffentlichungen wie der EP-A-374
534 und der EP-A-260 467 als Glutamat-Antagonisten beschrieben.
Viele bekannte Derivate sind im heterocyclischen Chinoxalin-Frag-
ment unsubstituiert (A mit R¹, R² = Wasserstoff). Weiterhin sind
auch Derivate bekannt, bei denen R¹ in A einen Rest darstellt, der
15 nicht Wasserstoff ist. So sind in der EP-A-377 112 und EP-A-374
534 N-Hydroxychinoxaline (A; R¹ = OR⁴) offenbart worden. In der
EP-A-315 959, der DE-A-41 35 871, WO 91 / 13 878 und WO 92 / 07
847 sind Alkylreste als R¹ in A beschrieben, wobei die Alkylkette
noch mit Säuren, Estern oder Amiden substituiert sein kann.

20

Chinoxalindion-Derivate der Formel A, die einen Heterozyklus als
Substituenten R³ tragen, sind ebenfalls bekannt. So sind in der
EP-A-556 393 Imidazole, Triazole, Pyrazole beschrieben. Chinoxa-
lindion-Derivate, die als R³ einen Pyrrolylrest tragen sind aus
25 EP-A-572 852 und aus WO 95 / 35 289 bekannt. In DE-A-43 400 45
werden Pyrrol-Derivate, die einen Harnstoff-Rest tragen, als Glu-
tamat-Antagonisten genannt.

Die bekannten Pyrrolylchinoxalindion-Verbindungen sind hinsicht-
30 lich ihrer pharmakologischen Wirkung nicht immer voll befriedi-
gend. Der Erfolg lag daher die Aufgabe zugrunde, Pyrrolylchi-
noxalindion-Derivate mit verbesserter Wirksamkeit bei gleichzei-
tig guter physiologischer Verträglichkeit zur Verfügung zu stel-
len.

35

Diese Aufgabe wurde durch die eingangs genannten Pyrrolylchinox-
a-
lindione der Formel I gelöst.

In Formel I haben die Reste R¹-R³ folgende Bedeutung:

40

R¹ steht für Wasserstoff oder verzweigtes oder unverzweigtes
C₁-C₆-Alkyl, substituiert durch Hydroxyl oder Carboxyl, z.B.
Hydroxyethyl oder Carboxymethyl. C₁-C₆-Alkyl bedeutet z.B. Methyl,
Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl. Im
45 Falle der Hydroxyl-substituierten Verbindungen ist Alkyl vorzugs-
weise C₂-C₆-Alkyl.

R² steht für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, z.B. wie oben genannt, C₂-C₆-Alkenyl oder-Alkinyl - z.B. Vinyl, Ethinyl, Propenyl, Isopropenyl, Fluor, Chlor, Brom, Trihalogenmethyl - z.B. Trichlor-methyl oder Trifluormethyl, Cyano oder Nitro sowie
5 SO₂-C₁-C₄-Alkyl, wobei der Alkylrest die oben genannten Bedeutun-gen umfaßt. Besonders bevorzugte Reste R² sind Wasserstoff, Chlor, Trifluormethyl oder Nitro.

R³ steht für eine Carboxylgruppe COOH oder für einen zur Carboxyl-10 gruppe hydrolysierbaren Rest, z.B. für eine Amidgruppe, eine Car-bonsäureanhydridgruppe oder insbesondere eine Estergruppe COOR⁴, worin R⁴ C₁-C₄-Alkyl, z.B. COOCH₃ oder COOC₂H₅ bedeutet. Im Falle zweier benachbarter Carboxylgruppen können beide ein cyclisches Anhydrid bilden. Für die pharmakologische Wirkung besonders
15 bevorzugt ist die freie COOH-Gruppe oder ihre Salze.

Die Variable n ist 1 oder 2, insbesondere 1.

Der/die Substituent/en R³ kann/können in meta, para oder ortho-Po-sition zum Harnstoff-Rest angeordnet sein. Bevorzugt ist die para- und/oder meta-Position.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen

25 R¹ Wasserstoff,

R² Wasserstoff, Chlor, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe,

R³ COOH und

30

n 1 oder 2 ist.

Weiterhin sind Verbindungen besonders bevorzugt, in denen

35 R¹ -CH₂COOH oder -CH₂CH₂OH,

R² Wasserstoff, Chlor, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe,

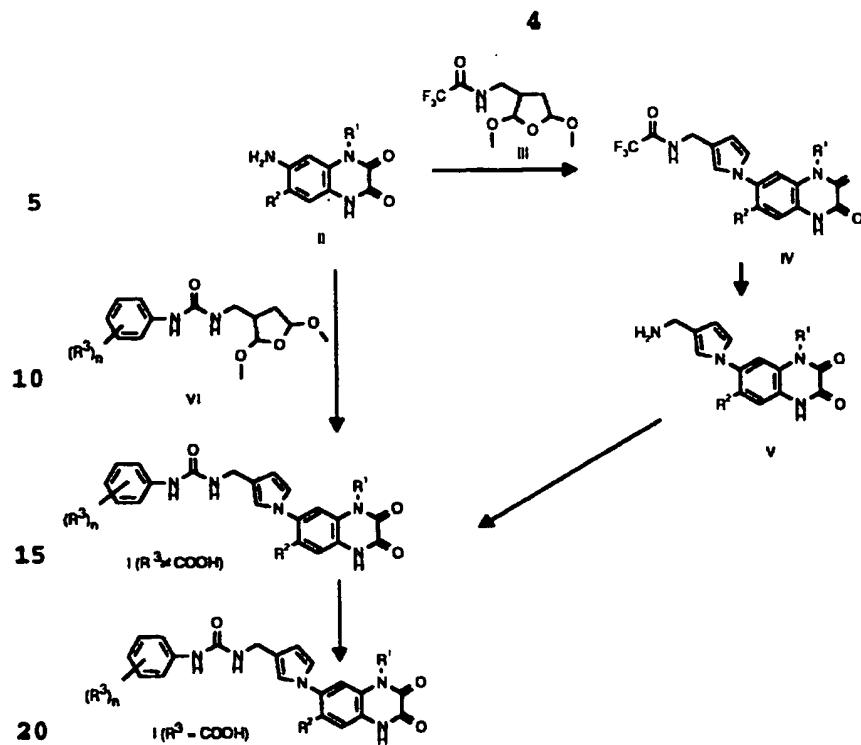
R³ COOH bedeutet, und

40

n 1 oder 2 ist.

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen I kann gemäß Reaktionsschema 1 erfolgen.

45



Reaktionsschema 1

25 Dabei werden aminosubstituierte Chinoxalindione der Formel II mit einer 1,4-Dicarbonylverbindung oder davon abgeleitete cyclische Acetale (III und VI) unter Wasserabspaltung zu den Pyrrolen I und IV umgesetzt. Man arbeitet hierbei nach den üblichen Verfahren, die zum Beispiel in A.R. Katritzky und C.W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Bd.4, Teil 306, S. 313ff, in C. Ferri, "Reaktionen der organischen Synthese", Thieme Verlag 1978, S. 708ff oder in den Offenlegungsschriften EP-A-572 852 und DE-A-43 400 45 beschrieben sind. Die Pyrrolsynthese erfolgt in der Regel säurekatalysiert in Gegenwart von Essigsäure oder

30 Toluolsulfonsäure. Die Säure kann auch als Lösungsmittel dienen, wenn sie in größeren Mengen verwendet wird. Im allgemeinen ist es jedoch üblich, die Umsetzung in einem Lösungsmittel wie Toluol oder in einem Lösungsmittelgemisch wie Toluol/Dimethylformamid bei einer Reaktionstemperatur von 50 bis 150°C, vorzugsweise 100

35 bis 150°C, oder in konzentrierter Essigsäure bei Temperaturen von 50°C bis zum Siedepunkt vorzunehmen.

40

Trägt die eingesetzte Dicarbonylverbindung, wie beispielsweise Verbindung III in Schema 1, eine Aminogruppe, so wird diese vorher geschützt. Bekannte Schutzgruppen wie Amide, Urethane oder Benzyl-Reste können eingesetzt werden, wobei bevorzugt Trifluoracetyl verwendet wird. Weitere mögliche Schutzgruppen und Metho-

den zur Einführung sind in Th.W. Green und P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley&Sons 1991, Kap.7 aufgeführt. Die Schutzgruppen werden nach der Synthese des Pyrrolrings in üblicher Art und Weise entfernt, wobei man das 5 Amin V erhält. Bei der Abspaltung der Amid-Schutzgruppe arbeitet man bevorzugt mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxyd in Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemischen wie Tetrahydrofuran/Wasser bei Reaktionstemperaturen zwischen 10 und 60°C, bevorzugt bei 20 bis 30°C.

10

Die Amine der Formel V lassen sich anschließend in bekannter Weise mit Isocyanaten zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umsetzen, wobei anstelle des Isocyanats auch die entsprechenden Aniline verwendet werden können, die dabei in bekannter Weise mit Phosgen oder analogen Verbindungen, wie Carbonyldimidazol, in situ zu den Isocyanaten umgesetzt werden. Diese und 15 analoge Verfahren sind beispielsweise in Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Bd. E4, S. 334ff. beschrieben.

20 Anstelle des Amids III kann auch der entsprechende Aldehyd eingesetzt werden, der anschließend in einer reduktiven Aminierungsreaktion in die Amine V überführt wird.

Ausgehend von den Anilinverbindungen II lassen sich durch 25 Verwendung der Acetale VI die erfindungsgemäßen Pyrrolylchinoxalindione direkt erhalten. Hier arbeitet man in analoger Weise wie bei der Herstellung der Pyrrole V.

Der Ester im Harnstoff-Derivat I kann mit Säuren oder Basen in 30 die entsprechende Säure überführt werden Dies geschieht bevorzugt mit Basen wie Lithiumhydroxyd in Lösungsmittelgemischen wie Tetrahydrofuran/Wasser bei 20 bis 30°C.

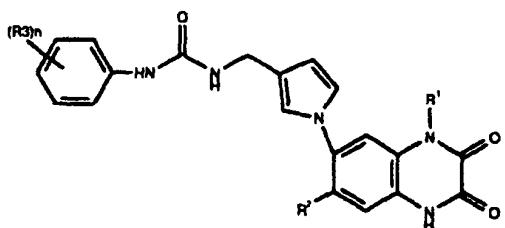
Nach dem o.g. Syntheseweg können die beispielhaft in der Tabelle 35 genannten erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden:

40

45

Tabelle 1:

5



10

R₃ = COOH

15

R ¹	R ²	n	Position
CH ₂ CH ₂ OH	H	1	para
CH ₂ CH ₂ OH	H	1	meta
CH ₂ CH ₂ OH	H	1	ortho
20 CH ₂ CH ₂ OH	Cl	1	para
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	1	meta
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	1	ortho
CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	1	para
CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	1	meta
CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	1	ortho
25 CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	1	para
CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	1	meta
CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	1	ortho
CH ₂ CH ₂ OH	H	2	para/meta
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	2	para/meta
30 CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	2	para/meta
CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	2	para/meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	1	para
CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	1	meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	1	para
35 CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	1	meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	1	para
CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	1	meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	1	para
CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	1	meta
40 CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	2	para/meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	2	para/meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	2	para/meta
CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	2	para/meta
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	1	para
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	1	meta
45 CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	1	para
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	1	meta
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	1	para
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	1	meta

	R ¹	R ²	n	Position
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	1	para
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	1	meta
5	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CF ₃	2	para/meta
	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	NO ₂	2	para/meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	H	1	para
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	H	1	meta
10	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	Cl	1	para
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	Cl	1	meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	CF ₃	1	para
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	CF ₃	1	meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	NO ₂	1	para
15	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	NO ₂	1	meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	H	2	para/meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	Cl	2	para/meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	CF ₃	2	para/meta
	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	NO ₂	2	para/meta
20	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	1	para
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	1	meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	1	para
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	1	meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	1	para
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	1	meta
25	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	1	para
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	1	meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Cl	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	CF ₃	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	NO ₂	2	para/meta
30	(CH ₂) ₄ OH	H	1	para
	(CH ₂) ₄ OH	H	1	meta
	(CH ₂) ₄ OH	Cl	1	para
	(CH ₂) ₄ OH	Cl	1	meta
	(CH ₂) ₄ OH	CF ₃	1	para
35	(CH ₂) ₄ OH	CF ₃	1	meta
	(CH ₂) ₄ OH	NO ₂	1	para
	(CH ₂) ₄ OH	NO ₂	1	meta
	(CH ₂) ₄ OH	H	2	para/meta
	(CH ₂) ₄ OH	Cl	2	para/meta
	(CH ₂) ₄ OH	CF ₃	2	para/meta
40	(CH ₂) ₄ OH	NO ₂	2	para/meta
	(CH ₂) ₆ OH	H	1	para
	(CH ₂) ₆ OH	H	1	meta
	(CH ₂) ₆ OH	Cl	1	para
	(CH ₂) ₆ OH	Cl	1	meta
45	(CH ₂) ₆ OH	CF ₃	1	para
	(CH ₂) ₆ OH	CF ₃	1	meta
	(CH ₂) ₆ OH	NO ₂	1	para
	(CH ₂) ₆ OH	NO ₂	1	meta

	R ¹	R ²	n	Position
	(CH ₂) ₆ OH	H	2	para/meta
	(CH ₂) ₆ OH	Cl	2	para/meta
5	(CH ₂) ₆ OH	CF ₃	2	para/meta
	(CH ₂) ₆ OH	NO ₂	2	para/meta
	CH ₂ COOH	H	1	para
	CH ₂ COOH	H	1	meta
	CH ₂ COOH	H	1	ortho
10	CH ₂ COOH	Cl	1	para
	CH ₂ COOH	Cl	1	meta
	CH ₂ COOH	Cl	1	ortho
	CH ₂ COOH	CF ₃	1	para
	CH ₂ COOH	CF ₃	1	meta
	CH ₂ COOH	CF ₃	1	ortho
15	CH ₂ COOH	NO ₂	1	para
	CH ₂ COOH	NO ₂	1	meta
	CH ₂ COOH	NO ₂	1	ortho
	CH ₂ COOH	H	2	para/meta
	CH ₂ COOH	Cl	2	para/meta
	CH ₂ COOH	CF ₃	2	para/meta
20	CH ₂ COOH	NO ₂	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	H	1	para
	CH ₂ CH ₂ COOH	H	1	meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	Cl	1	para
	CH ₂ CH ₂ COOH	Cl	1	meta
25	CH ₂ CH ₂ COOH	CF ₃	1	para
	CH ₂ CH ₂ COOH	CF ₃	1	meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	NO ₂	1	para
	CH ₂ CH ₂ COOH	NO ₂	1	meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	H	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	Cl	2	para/meta
30	CH ₂ CH ₂ COOH	CF ₃	2	para/meta
	CH ₂ CH ₂ COOH	NO ₂	2	para/meta
	(CH ₂) ₃ COOH	H	1	para
	(CH ₂) ₃ COOH	H	1	meta
	(CH ₂) ₃ COOH	Cl	1	para
35	(CH ₂) ₃ COOH	Cl	1	meta
	(CH ₂) ₃ COOH	CF ₃	1	para
	(CH ₂) ₃ COOH	CF ₃	1	meta
	(CH ₂) ₃ COOH	NO ₂	1	para
	(CH ₂) ₃ COOH	NO ₂	1	meta
	(CH ₂) ₃ COOH	H	2	para/meta
40	(CH ₂) ₃ COOH	Cl	2	para/meta
	(CH ₂) ₃ COOH	CF ₃	2	para/meta
	(CH ₂) ₃ COOH	NO ₂	2	para/meta

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Antagonisten der exzitatorischen Aminosäure Glutamat, insbesondere Antagonisten der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors (NMDA= N-Methyl-D-Aspartat), des AMPA-Rezeptors (AMPA= 2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) und des Kainat-Rezeptors dar.

Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen tritt erhöhte Glutamat-Aktivität auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen Nervensystem (ZNS) führt.

Antagonisten gegen die Glutamat-Rezeptor-Subtypen können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden. Glutamat-Antagonisten, dazu gehören insbesondere auch NMDA-Antagonisten bzw. deren Modulatoren (wie beispielsweise Glycin-Antagonisten) und die AMPA-Antagonisten, eignen sich zur therapeutischen Anwendung als Mittel gegen neurodegenerative Krankheiten (Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheiten), neurotoxische Störungen nach Hypoxie, Anoxie oder Ischämie, wie sie nach "Stroke" auftreten, oder auch als Antiepileptika, Antidepressiva und Anxiolytika (vgl. Arzneim. Forschung 1990, 40, 511 - 514; TIPS, 1990, 11, 334 - 338 und Drugs of the Future 1989, 14 (11), 1059 - 1071).

25

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen I wurde an isoliertem Membranmaterial von Rattengroßhirnen untersucht. Hierzu wurde das Membranmaterial in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen mit den radioaktiv markierten Substanzen ³H-2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (³H-AMPA), [³H]-Glycin oder [³H]-Kainate behandelt, wobei sich diese an spezifische Rezeptoren (AMPA-, NMDA- oder Kainat-Rezeptoren) binden. Anschließend wurde durch Scintillationszählung die Radioaktivität der behandelten Membrane gemessen. Über die gebundene Radioaktivität ließen sich die Mengen an gebundener ³H-AMPA, [³H]-Glycin oder [³H]-Kainat bzw. jeweils die verdrängten Mengen dieser radioaktiv markierten Substanz bestimmen. Die Methode ist analog dem Verfahren von T. Honore et al., Science 1988, 241, 701-703.

35

Die sich heraus ergebende Dissoziationskonstante K_I ($I =$ Inhibitor), welche ein Maß für die Verdrängungswirkung des erfindungsgemäßen Wirkstoffes ist, wurde durch iterative nicht-lineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS) an einem IBM-Rechner, ähnlich dem Programm "Ligand" von P. J. Munson und D. Rodbard (Analytical Biochem. 107, 220 (1980),

10

Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Bindung Systems) ermittelt.

Folgende *in vitro*-Untersuchungen wurden durchgeführt:

5

1. Bindung von ^3H -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (^3H -AMPA)

Für die Präparation des Membranmaterials wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem 15fachen Volumen einer Pufferlösung A aus 30 mM Tris-(hydroxymethyl)-methylamin-Hydrochlorid (TRIS-HCL) und 0,5 mM Ethylenediamintetraessigsäure (EDTA) - pH 7,4 - mittels eines Ultra-Turrax Rührers homogenisiert. Die Suspension wurde 20 min. bei 48000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene proteinhaltige Membranmaterial dreimal durch Suspendieren in der Pufferlösung A und anschließendes, jeweils 20 minütiges Zentrifugieren bei 48000 g gewaschen. Danach wurde das Membranmaterial in einem 15fachen Volumen der Pufferlösung A suspendiert und 30 min. bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde das Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen und bis zur Verwendung bei -70°C eingefroren.

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48000 g (20 min.) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B aus 50 mM TRIS-HCL, 0,1 M Kaliumthiocyanat und 2,5 mM Calciumchlorid - pH 7,1 - gewaschen. Anschließend wurden 0,25 mg Membranmaterial, 0,1 μCi ^3H -AMPA (60 Ci / mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B gelöst und 60 min. auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde über einen CF / B-Filter (Firma Whatman), der zuvor mindestens 2 Stunden mit einer 0,5 %igen wäßrigen Lösung von Polyethylenimin behandelt worden war, filtriert.

Anschließend wurde der Membranrückstand mit 5 ml kalter Pufferlösung B gewaschen, um gebundene und freie ^3H -AMPA voneinander zu trennen. Nach Messung der Radioaktivität der gebundenen ^3H -AMPA im Membranmaterial durch Scintillationszählung wurde durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels Regressionsanalyse der KI-Wert bestimmt.

Für das N-(1-(6-Trifluormethylchinolin-2,3-(1H,4H)-dion-7-yl)pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(4-carboxyphenyl)-harnstoff (Beispiel 2) wurde ein KI-Wert von < 10 M ermittelt. Die Substanz ist danach deutlich wirksamer als das im Phenylring

11

unsubstituierte Harnstoff-Derivat, das als Beispiel 4 der DE-A-43 400 45 genannt wird.

2. Bindung von [³H]-Glycin

5

Für die Präparation der Membranen für den ³H-Glycin-Bindungsassay wurde frisch entnommene Rattenhippocampi in 10fachem Volumen Präparationspuffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA) mit einem Potter-Homogenisator homogenisiert. Das Homogenat wurde 20 min. bei 10 48000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die im Pellet erhaltenen Membranen durch Resuspendieren und Zentrifugieren bei 48000 g (jeweils 20 min.) 2 x gewaschen. Die resuspendierten Membranen wurden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei 37°C wieder aufgetaut. Nach einem erneuten Waschschritt wurde 15 die Membransuspension 15 min. bei 37°C im Schüttelwasserbad inkubiert. Nach 4 weiteren Waschschritten (jeweils 20 min. Zentrifugieren bei 48000 g und Resuspendieren in Präparationspuffer) wurden die Membranen bis zur weiteren Verwendung bei -70°C eingefroren.

20

Die eingefrorenen Membranen wurden bei 37°C aufgetaut und 2 x durch Zentrifugation bei 48000 g (20 min.) und anschließendes Resuspendieren in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCL pH 7,4, 10 mM MgCl₂) gewaschen. Ein Inkubationsansatz enthielt 0,25 mg Protein 25 (Membranen), 25 nM ³H-Glycin (16 Ci / mmol) und die zu testenden Substanzen in insgesamt 0,5 ml Bindungspuffer. Die unspezifische Bindung wurde durch Zugabe von 1 mM Glycin bestimmt.

Nach 60 min. Inkubation bei 4°C wurde gebundener und freier Ligand 30 durch Filtration über GF/B-Filter und anschließendes Waschen mit ca. 5 ml eiskaltem Bindungspuffer voneinander getrennt. Die auf den Filtern verbleibende Radioaktivität wurde durch Flüssigkeits-scintillationszählung bestimmt. Aus den Verdrängungskurven wurden mit Hilfe eines iterativen nicht linearen Anpassungsprogramms 35 oder entsprechend der Gleichung von Cheng und Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1993, 22, 3099) die Dissoziationskonstanten berechnet.

3. Bindung von [³H]-Kainat

40 Für die Präparation der Membranen für den ³H-Kainat-Bindungsassay wurden frisch entnommene Großhirne von Ratten in Präparationspuffer (30 mM Tris-HCl - pH 7,4 - 0,5 mM EDTA) mit Hilfe eines Ultra-Turrax R in 15fachem Volumen homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 48000 g 20 min. zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die im Pellet enthaltenen Membranen durch Resuspendieren im Präparationspuffer und Zentrifugieren bei 48000 g (jeweils 20 min.) insgesamt 3 x gewaschen. Nach dem dritten Wasch-

12

schrift wurden die Membranen 2 x durch Zentrifugation und Resuspension gewaschen und bis zur weiteren Verwendung bei -70°C eingefroren.

5 Die eingefrorenen Membranen wurden bei 37°C aufgetaut, in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCL, pH 7.4) suspendiert und 20 min. bei 48000 g zentrifugiert. Die sich im Pellet befindlichen Membranen wurden erneut in Bindungspuffer resuspendiert. Ein Inkubationsansatz enthielt 0,25 mg Protein (Membranen), 0,058 Ci (58 Ci / 10 mmol) sowie die zu testenden Substanzen insgesamt 1 ml Bindungspuffer. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 0,1 mM Glutamat bestimmt. Nach 60 min. Inkubation auf Eis wurde gebundener und freier Ligand durch Filtration über CF/B-Filter und anschließendes Waschen mit 5 ml eiskaltem Bindungspuffer voneinander getrennt. Die CF/B-Filter waren zuvor für mindestens 2 h mit 0,5 % Polyethylenimin behandelt worden. Die Auswertung der Verdrängungskurven bzw. Berechnung der Dissoziationskonstanten erfolgte durch ein nicht lineares Anpassungsprogramm oder entsprechend der Gleichung von Cheng und Prusoff.

20

Zum Beleg der in vivo-Wirksamkeit der neuen Substanzen können Ergebnisse aus folgenden Testanordnungen herangezogen werden:

4. Antikonvulsive Wirkung (Maximaler Elektroschock der Maus)

25

Durch maximalen Elektroschock werden tonische Krämpfe der Hinterextremitäten bei der Maus ausgelöst. Durch Vorbehandlung mit Prüfsubstanzen läßt sich das Auftreten von Krämpfen antagonieren. Diese krampfhemmende Wirkung ist ein Hinweis auf die Verwendungsmöglichkeit einer Substanz als Antiepileptikum.

Für den N-(1(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)Pyrrol-3-yl)methyl-N'-(4-carboxyphenyl)-harnstoff (Beispiel 4) wurde eine ED 50 % (= Dosis in der 50 % der geprüften Tiere geschützt wurden) < 46 mg / kg nach ip.-Gabe ermittelt. Damit ist die Substanz deutlich wirksamer als das aus Beispiel 10 der DE-A-434 00 45 bekannte Harnstoff-Derivat.

5. Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonisten in vivo, Maus)

40 Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren (EAA = Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tode der 45 Tiere führt. Durch systemische - z.B. intraperitoneale - Gabe von zentralwirksamen EAA-Antagonisten lassen sich diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zen-

13

tralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf die therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Hierzu zählen u. a. fokale und globale Ischämien, Trauma, Epilepsien sowie verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, wie Chorea Huntington, Parkinsonsche Krankheit u. a..

Für den N-(1-(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 10 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(4-carboxyphenyl)-harnstoff (Beispiel 4) wurde eine ED50% (= Dosis, in der 50% der geprüften Tiere geschützt wurden) < 30 mg/kg nach ip. Gabe ermittelt. Damit ist die Substanz deutlich wirksamer als die aus DE-A-4340045 bekannten Harnstoff-Derivate.

15

6. Therapeutischer Effekt gegen experimentellen Hirninfarkt (MCA-Okklusion an der Ratte; MCA = middle cerebral artery)

Durch permanenten Verschluß der mittleren Zerebralarterie wird an 20 der Ratte ein experimenteller Hirninfarkt erzeugt, dessen Ausdehnung nach 24 Stunden anhand des abgestorbenen Gewebes ermittelt wird. Das Volumen des kortikalen Infarktes kann durch die Prüfsubstanzen vermindert werden, selbst wenn mit der Behandlung erst 90 min. nach dem Gefäßverschluß begonnen wird. Hieraus ist die 25 therapeutische Verwendung der Substanzen beim menschlichen Schlaganfall abzuleiten.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind zur Behandlung aller Erkrankungen geeignet, bei denen eine positive Beeinflussung durch 30 Glutamat-Antagonisten erwartet werden kann.

Als Indikationen kommen neurotoxische Störungen, insbesondere akute und chronische Sauerstoff-/Nährstoffmangel-Zustände des Zentralnervensystems in Betracht. Hierunter sind akute hypoxische 35 bzw. ischämische Zustände zu verstehen, die z. B. infolge von Hirninfarkt, Subarachnoidalblutung oder Gefäßspasmen anderer Genese, auch nach Herz-Kreislauf-Versagen - z. B. bei Herzstillstand, kardialen Arrhythmien oder Kreislaufschock - auftreten; ZNS-Schädigungen nach Hypoglykämie, infolge perinataler Asphyxie 40 bzw. nach Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarks-Trauma, transitorische ischämische Attacken (TIAs), prolongierte reversible ischämische neurologische Defizite (PRINDs), Multi-Infarkt-Demenz und arteriosklerotische Demenz sowie Migräne.

14

Weitere mögliche Indikationen stellen neurodegenerative Erkrankungen dar, z. B. Parkinson-Krankheit, Huntington-Chorea, Alzheimer-Krankheit, amyotropische Lateralsklerose (ALS).

5 Darüber hinaus sind Glutamat-Antagonisten zum Einsatz als Antiepileptika, als Anxiolytika und als Antidepressiva sowie zur Schmerztherapie geeignet, ebenso zur Behandlung von Schizophrenien, von Entzugssymptomen bei Abhängigen sowie als Muskelrelaxantien bei Spastizität der Skelettmuskulatur, z. B. bei multipler Sklerose (MS).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

15

Für die lokale äußere Anwendung z.B. in Puder und Salben, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-%, enthalten.

20

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich z. B. Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, z. B. durch Vermischen

15

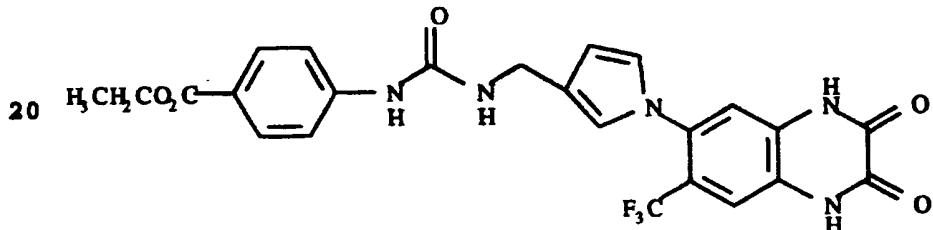
des Wirkstoffes mit den anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelzubereitungen können auf unterschiedliche Applikationsweise verabreicht werden, wie peroral, parenteral, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

10 Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

N'-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-N-(1-(6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methylharnstoff



25

a) 7-(3-Trifluoracetamidomethylpyrrol-1-yl)-1-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

30 7,0 g (32,8 mMol) des 7-Amino-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dions, beschrieben in EP-A-572 852, und 8,5 g (33 mMol) 2,5-Dimethoxy-3-trifluoroacetamidomethyl-tetrahydrofuran, bekannt aus WO 95/35289, wurden in 200 ml Eisessig für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Man erhielt 9,6 g (70 %) des Produktes.

35
40 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):
 $\delta = 4,2$ (2H), 6,2 (1H), 6,8 (2H), 7,1 (1H), 7,5 (1H), 9,9 (1H) und ca. 12,5 (breit) ppm.

45

16

b) 7-(3-Aminomethylpyrrol-1-yl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

5 9,4 g (22.4 mMol) des Produktes aus Beispiel 1a wurden mit 2,1 g (89.5 mMol) Lithiumhydroxid in 150 ml Wasser für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M Salzsäure neutral gestellt und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 6,7 g (93 %) des Produktes.

10 ^1H -NMR (D₆-DMSO) :

δ = 3,8 (2H), 6,2 (1H), 6,8 (1H), 6,9 (1H), 7,0 (1H) und 7,4 (1H) ppm.

15 c) N'-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-N-(1-(6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-harnstoff

20 2 g (6,2 mMol) des Produktes aus Beispiel 1b und 1,24 g (6,5 mMol) 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat wurden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid für 30 Minuten bei 50°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in 1 M Salzsäure gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 3,6 g (81 %) des Produktes.

25 ^1H -NMR (D₆-DMSO) :

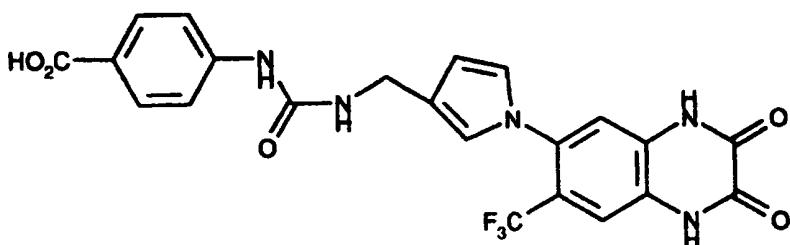
δ = 1,3 (3H), 4,2 – 4,5 (4H), 6,2 (1H), 6,7 (1H), 6,9 (2H), 7,1 (1H), 7,4 – 8,0 (5H), 9,1 (1H) und ca. 12,5 (2H) ppm.

30 Beispiel 2:

N'-(4-Carboxyphenyl)-N-(1-(6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-harnstoff

35

40



45 1,6 g (3,1 mMol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 0,3 g (12,4 mMol) Lithiumhydroxid wurden in 40 ml Wasser für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat mit

17

1 M Salzsäure neutralisiert. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. man erhielt 1,1 g (74 %) des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO):

5

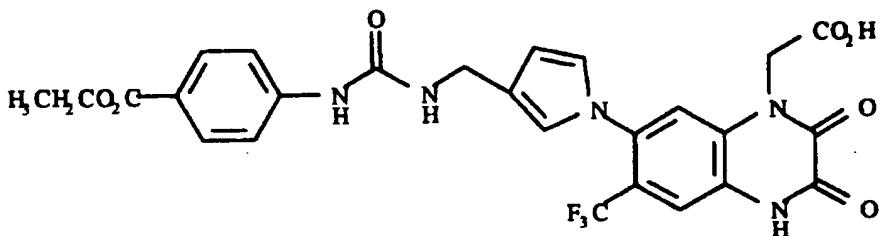
δ = 4,2 (2H), 6,2 (2H), 6,8 (2H), 7,2 (1H), 74, - 8,0 (5H), 9,5 (1H) und ca. 12,5 (breit) ppm.

Beispiel 3

10

N-(1-(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(4-ethoxycarbonylphenyl)-harnstoff

15



20

20

a) Oxalsäuremonoethylester-N-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenyl)-amid

25

51,5 g (0,25 Mol) 2-Nitro-4-trifluormethylanilin, 45 ml (0,32 Mol) Triethylamin und 0,1 g N,N-Dimethylaminopyridin wurden unter Stickstoffatmosphäre in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0 - 5°C tropfte man 44,4 g (0,32 Mol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid zu. Anschließend rührte man bis zum vollständigen Umsatz beim Raumtemperatur (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Danach wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukte wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 68,2 g (89 %) des Produktes.

30

¹H-NMR (CDCl₃):

35

δ = 1,5 (3H), 4,5 (2H), 8,0 (1H), 8,6 (1H), 9,05 (1H) und 12,2 (1H) ppm.

40

45

18

b) Oxalsäuremonoethylester-(N-(ethoxycarbonyl-methyl)-N-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)-amid

70 g (0,23 Mol) des Produktes aus Beispiel 3a wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 1 Liter wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 34,8 g (0,31 Mol) Kalium-tert.-butanolat portionsweise zugegeben. Nachdem man 30 min. gerührt hatte, wurden 42,1 g (0,25 Mol) Bromessigsäureethylester zugetropft und 2 h nachgerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 63 g (70 %) des Rohproduktes, das direkt weiterverarbeitet wurde.

15

c) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

63 g (0,16 Mol) des Produktes aus Beispiel 3b wurden in 1 Liter Essigsäure gelöst und unter Rückfluß gekocht. Dazu gab man portionsweise 54 g (0,97 Mol) Eisenpulver. Nachdem man noch 1 h erwärmt hatte, kühlte man das Reaktionsgemisch ab und filtrierte. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser behandelt. Der anfallende Festkörper wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 48,2 g (95 %) des Produktes.

Schmp. 250 - 251°C

30 ¹H-NMR (D₆-DMSO) :

δ= 1,25 (3H), 4,7 (2H), 5,0 (2H), 7,5 (3H), und 12,4 (1H) ppm.

35 d) 1-Ethoxycarbonylmethyl)-7-nitro-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

47 g (0,15 Mol) des Produktes aus Beispiel 3c wurden in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei 0°C portionsweise mit 15 g (0,149 Mol) Kaliumnitrat versetzt. Man rührte weitere 30 min. und goß anschließend das Reaktionsgemisch auf Eiswasser. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, der anfallende Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 45,9 g (89 %) des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO) :

δ= 1,25 (3H), 4,2 (2H); 5,0 (2H), 7,7 (1H), 8,25 (1H) und 12,7 (1H) ppm.

5

e) 7-Amino-1-(ethoxycarbonylmethyl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

43 g (0,12 Mol) des Produktes aus Beispiel 3d wurden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium / Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und 1 bar hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol behandelt und abgesaugt. Man erhielt 37,1 g (95 %) des Produktes.

15

Schmp. > 250°C

¹H-NMR (D₆-DMSO) :

20 δ= 1,25 (3H), 4,2 (2H), 4,85 (2H), 5,5 (2H), 6,6 (1H), 7,2 (1H) und 12,0 (1H) ppm.

f) 1-Ethoxycarbonylmethyl-7-(3-trifluoracetamido-methyl-1-pyrrolyl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

25

4,0 g (12,1 mMol) des Produktes aus Beispiel 3e und 3,1 g (12,1 mMol) des Produktes aus Beispiel 4a wurden in 75 ml Eisessig 10 min. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ethanol behandelt und abgesaugt.

30

Ausbeute: 4,8 g (79 %), Schmp. > 200°C (z.)

¹H-NMR (D₆-DMSO) :

35

δ= 1,2 (3H), 4,2 (2H), 4,3 (2H), 5,0 (2H), 6,2 (1H), 6,8 (2H); 7,5 - 7,7 (2H), 9,9 (1H) und 12,5 (1H) ppm.

40

g) 7-(3-Aminomethyl-1-pyrrolyl)-1-carboxymethyl-6-trifluormethyl-chinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

45

4,7 g (9,3 mMol) des Produktes aus Beispiel 3f wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gegeben und mit 75 ml einer 0,5 M Lithium-hydroxidlösung versetzt. Alles wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Tetrahydrofuran im Vakuum

20

entfernt und die resultierende wässrige Phase mit 1M Salzsäure neutralisiert. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt.

Ausbeute: 3,3 g (94 %), Schmp. > 250°C

5

¹H-NMR (CD₃COOD) :

δ= 4,2 (2H), 5,0 (2H), 6,45 (1H), 6,95 (1H), 7,1 (1H), 7,4 (1H) und 7,8 (1H) ppm.

10

h) N-(1-(1-carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(4-ethoxycarbonylphenyl)-harnstoff

15

2 g (5,2 mMol) des Produktes aus Beispiel 3g und 1,1 g (5,8 mMol) 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat wurden für 5 Minuten in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid auf 50°C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 1M Salzsäure gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 1,8 g (69 %) des Produktes.

20

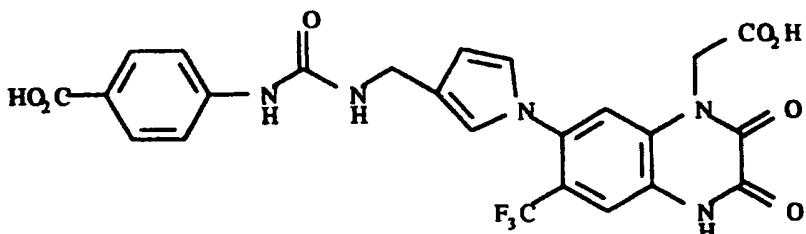
¹H-NMR (D₆-DMSO) :

δ= 1,3 (3H), 4,1 - 4,4 (4H), 5,0 (2H), 6,2 (1H), 6,5 (1H), 6,9 (2H), 7,4 - 8,0 (6H), 8,9 (1H) und 12,5 (1H) ppm.

Beispiel 4:

N-(1-(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(4-carboxyphenyl)-harnstoff

35



40

1,2 g (2,1 mMol) der Verbindung aus Beispiel 3 und 0,2 g (8,6 mMol) Lithiumhydroxid wurden analog der Vorschrift in Beispiel 2 umgesetzt. Man erhielt 1,0 g (87 %) des Produktes.

45

21.

¹H-NMR (D₆-DMSO):

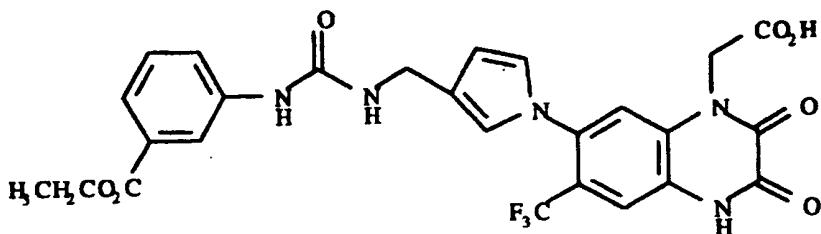
δ = 4,2 (2H), 4,9 (2H), 6,2 (1H), 6,5 (1H), 6,9 (2H), 7,4 - 7,9 (6H), 8,9 (1H) und ca. 12,5 (2H) ppm.

5

Beispiel 5

N-(1-(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(3-ethoxycarbonylphenyl)-harnstoff
10

15



20

2 g (5,2 mMol) des Produktes aus Beispiel 3g und 1,1 g (5,8 mMol) 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat wurden analog der Vorschrift in Beispiel 3h umgesetzt und man erhielt 1,7 g (66 %) des Produktes.

25 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,3 (2H), 4,2 (2H), 4,3 (2H), 4,9 (2H), 6,2 (1H), 6,4 (1H), 6,9 (2H), 7,3 - 7,8 (5H), 8,1 (1H), 8,7 (1H), 12,5 (1H) und ca. 13 (breit) ppm.

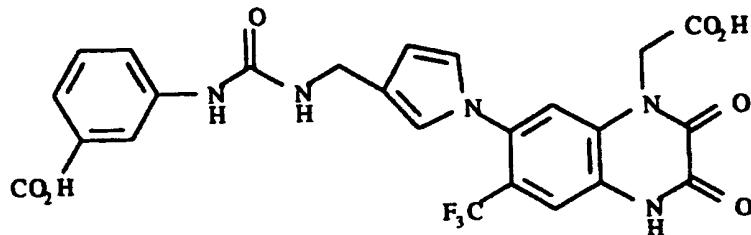
30

Beispiel 6:

N-(1-(1-Carboxymethyl-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)pyrrol-3-yl)-methyl-N'-(3-carboxyphenyl)-harnstoff

35

40



45

22

1,1 g (2 mMol) der Verbindung aus Beispiel 5 und 0,19 g (7,8 mMol) Lithiumhydroxid wurden analog der Vorschrift in Beispiel 4 umgesetzt und man erhielt 0,9 g (82 %) des Produktes.

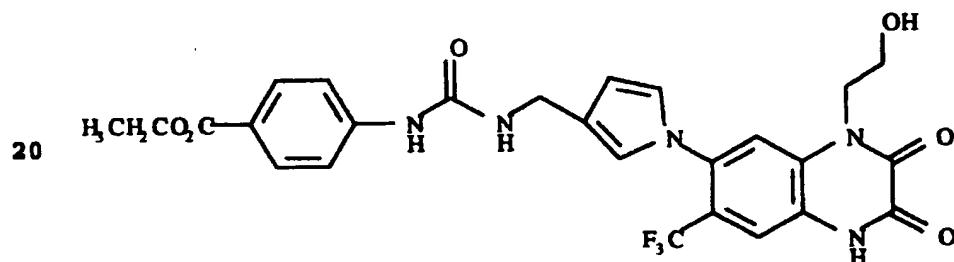
5 ^1H -NMR (D₆-DMSO):

δ = 4,2 (2H), 5,0 (2H), 6,2 (1H), 6,3 (1H), 6,9 (2H); 7,2 - 7,7 (5H), 8,0 (1H), 8,7 (1H), 12,5 (1H) und ca. 13 (breit) ppm.

10 Beispiel 7:

N'-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-N-(1-(1-(2-hydroxyethyl)-6-trifluor-methyl-chinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-harnstoff

15



25

a) 4-(2-Hydroxyethyl)amino-3-nitrobenzotrifluorid

30 112,8 g (0,5 Mol) 4-Chlor-3-nitrobenzotrifluorid und 61,1 g (1 Mol) 2-Ethanolamin wurden in 50 ml Dimethylformamid für 2 h auf 100°C erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Cyclohexan umkristallisiert.

35 Ausbeute: 116 g (46 %), Schmp. 68 bis 70°C

 ^1H -NMR (D₆-DMSO):

40 δ = 3,5 (2H), 3,7 (2H), 5,0 (1H), 7,3 (1H), 7,8 (1H), 8,3 (1H) und 8,6 (1H) ppm.

b) 3-Amino-4-(2-hydroxyethyl)-amino-benzotrifluorid

45 115 g (0,46 Mol) des Produktes aus Beispiel 7a wurden in 1 Liter Isopropanol gelöst, mit 11,5 g Palladium / Kohle (10%ig) in 200 ml Wasser versetzt, und auf 80°C erwärmt. Danach wurden zügig 91 g (1,4 Mol) Ammoniumformiat, gelöst in

23

175 ml Wasser, zugetropft. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde filtriert und der Alkohol aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Der dabei anfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit Toluol behandelt und erneut abgesaugt.

5

Ausbeute: 68,4 g (68 %), Schmp. 92 bis 94°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10 δ = 3,2 (2H), 3,6 (2H), 4,8 (1H), 4,9 (2H), 5,1 (1H), 6,5 (1H), und 8,6 (2H) ppm.

c) 1-(2-Hydroxyethyl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

15

60 g (0,27 Mol) des Produktes aus Beispiel 7b wurden in 500 ml Oxalsäureethylester für 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt.

20 Ausbeute: 55 g (74 %), Schmp. 275 bis 276 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

25 δ = 3,7 (2H), 4,2 (2H), 4,9 (1H), 7,4 (1H) und 12,2 (1H) ppm.

d) 1-(2-(Hydroxyethyl)-7-nitro-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

30 50 g (0,18 Mol) des Produktes aus Beispiel 7c wurden in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei 0°C mit 21 g (0,21 Mol) Kaliumnitrat portionsweise versetzt. Alles wurde danach noch 30 min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf Eis gegossen und der Niederschlag abgesaugt.

35 Ausbeute: 25 g (44 %), Schmp. 254 bis 256°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

40 δ = 3,6 (2H), 4,1 (2H), 4,5 (1H); 7,6 (1H); 8,3 (1H) und ca. 12 (breit) ppm.

45

24

) 7-Amino-1-(2-hydroxyethyl)-6-trifluormethylchinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion

5 25 g (78 mMol) des Produktes aus Beispiel 7d wurden analog der Vorschrift 7b mit 50 g (0,79 Mol) Ammoniumformiat reduziert.

Ausbeute: 13,2 g (58 %), Schmp. 278°C (Z.)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

δ = 3,6 (2H), 4,1 (H), 4,4 (breit), 5,5 (2H), 6,9 (1H), 7,1 (1H) und 11,8 (breit) ppm.

15 f) N-(2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran-3-y1)-methyl-N'-(4-ethoxy-carbonyl-phenyl)-harnstoff

20 2,9 g (18 mMol) 3-Aminomethyl-2,3-dimethoxytetrahydrofuran (DE-OS 26 45 234) wurden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden 2,9 g (815 mMol) 4-Ethoxycarbonylphenylisocyanat gelöst in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wurde alles für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt, wobei man 5,5 g des Rohproduktes erhielt.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 1,4 (3H), 3,2 – 3,6 (8H), 4,4 (2H), 4,8 – 5,2 (2H), 5,9 (1H), 7,4 (2H) und 7,9 (2H) ppm.

30

g) N'-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-N-(1-(1-(2-hydroxyethyl)-6-trifluormethyl-chionoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-y1)-pyrrol-3-y1)-methyl-harnstoff

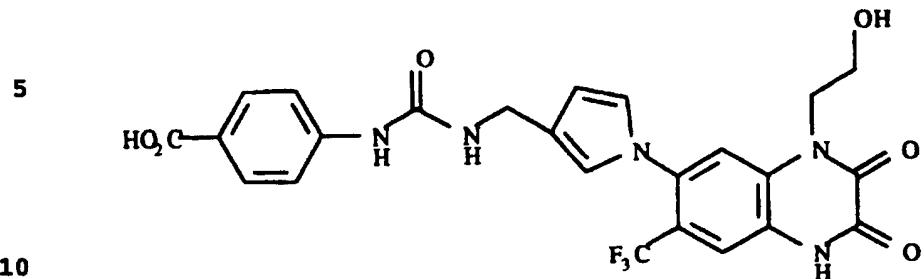
35 2,5 g (8,7 mMol) des Produktes aus Beispiel 7e und 3,4 g (9,6 mMol) des Produktes aus Beispiel 7f wurden für 15 Minuten in 50 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles auf Wasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt, der noch chromatographisch an Kieselgel mit dem Fleißmittel
40 Toluol / Aceton / Eisessig = 30 / 20 / 1 gereinigt wurde, wo-bei 1,0 g (22 %) des Produktes erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

45 δ = 1,3 (3H), 4,2 – 4,6 (8H), 6,2 (1H); 6,5 (1H), 6,9 (2H), 7,4 – 8,0 (6H), 8,9 (1H) und ca. 12,5 (breit) ppm.

25

Beispiel 8:



N'-(4-Carboxyphenyl)-N-(1-(1-(2-hydroxyethyl)-6-trifluormethyl-chinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion-7-yl)-pyrrol-3-yl)-methyl-harnstoff

15

0,66 g (1,2 mMol) der Verbindung aus Beispiel 7 und 0,14 g (8,6 mMol) Lithiumhydroxid wurden analog der Vorschrift in Beispiel 4 umgesetzt, wobei man 0,6 g (89 %) des Produktes erhielt.

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$):

δ = 3,7 (2H), 4,2 (4H), 4,9 (1H), 6,2 (1H), 6,5 (1H), 6,9 (2H),
7,4 – 8,0 (6H), 8,9 (1H), 12,3 (1H) und ca. 12,5 (breit) ppm.

25

30

35

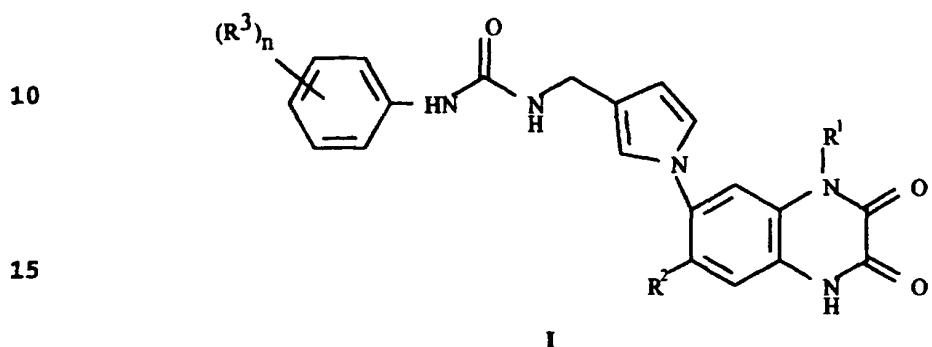
40

45

Patentansprüche

1. Pyrrolylchinoxalindione der Formel I

5



20 und ihre tautomeren und isomeren Formen sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei die Variablen folgende Bedeutung haben:

25 R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, substituiert durch Hydroxyl oder Carboxyl,

30 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, ein Chlor-, Fluor- oder Bromatom, eine Trihalogenmethyl-, Cyano- oder Nitrogruppe oder SO₂-C₁-C₄-Alkyl,

35 R³ COOH oder ein zur Carboxylgruppe hydrolysierbarer Rest,

n 1 oder 2.

40 2. Pyrrolylchinoxalindione nach Anspruch 1, in der die Reste die folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff,

45 R² Wasserstoff, Chlor, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe,

R³ COOH.

3. Pyrrolylchinoxalindione nach Anspruch 1, in der die Reste die folgende Bedeutung haben:

5 R¹ -CH₂COOH oder -CH₂CH₂OH,

R² Wasserstoff, Chlor, eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe,

10 R³ COOH.

10 4. Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15 5. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine erhöhte Glutamat-Aktivität im zentralen Nervensystem vorliegt.

20 6. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel verursachten Krankheiten, der durch Hypoxie, Anoxie oder Ischämie verursacht ist.

25 7. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von neurodegenerativen Krankheiten.

30 8. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I nach Anspruch 7 zur Bekämpfung von Chorea Huntington oder der Parkinsonschen Krankheit.

35 9. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung als Antiepileptika.

40 10. Verwendung der Pyrrolylchinoxalindione der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung als Antidepressiva, Anxiolytika, Muskelrelaxans oder Antinoziceptiva.

45 11. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen pro Einzeldosis 0.1 bis 100 mg/kg Körpergewicht mindestens eines Pyrrolylchinoxalindions I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

28

12. Arzneimittelzubereitungen zur intravenösen Anwendung, enthaltend neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen 0.0001 bis 10 Gew.% mindestens eines Pyrrolylchinoxalindions I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

5

10

15

20

25

30

35

40

45